Beitrag zur komplexometrischen Bestimmung von Barbitursäuren

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

DIETRICH TSCHAN

aus KÄNERKINDEN (Kt. Baselland)

1966

CITY-DRUCK AG, ZÜRICH

1967

Beitrag zur komplexometrischen Bestimmung von Barbitursäuren

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

DIETRICH TSCHAN

aus KÄNERKINDEN (Kt. Baselland)

CITY-DRUCK AG, ZÜRICH

1967

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *K. Leupin* und Dr. *K. Meyer*.

Basel, den 8. November 1966

Prof. Dr. *W. Habicht*
Dekan

Herrn Dietrich Tschan wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 8. November 1966 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 8. November 1966 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«Beitrag zur komplexometrischen Bestimmung von Barbitursäuren» kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Separatdruck aus Pharmaceutica Acta Helvetiae

Bd. 42 Heft 11/S. 657–668 Jahr 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner lieben Frau und meinen lieben Eltern

Es ist mir ein Bedürfnis, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. Leupin, für die wohlwollende Beratung und Unterstützung meiner Arbeit an dieser Stelle herzlich zu danken.

Beitrag zur komplexometrischen Bestimmung von Barbitursäuren

Einleitung

Arbeiten über die quantitative Bestimmung von Barbitursäuren finden wir seit etwa 1930. Von der Tatsache, daß die Barbitursäuren aus saurem Milieu mit Äther leicht extrahierbar sind, hat man schon früh Gebrauch gemacht, um sie gravimetrisch zu bestimmen. Ebenso davon, daß man sie als Stickstoff-Verbindungen nach Kjeldahl bestimmen kann.

Freie Barbitursäuren sind als schwache Säuren unter geeigneten Bedingungen mit Lauge titrierbar. Als Indikatoren wurden Thymolphthalein[1], Phenolphthalein[2] und Thymolblau[3] vorgeschlagen. Die Titration der Salze mit Salzsäure begegnet keinen Schwierigkeiten. Als Indikatoren dienen vorwiegend Methylorange[4-7], Methylrot[8] und Bromphenolblau[9,10]. In den letzten Jahren sind Barbitursäuren auch in wasserfreiem Milieu bestimmt worden. *Ryan* und Mitarbeiter[11] gebrauchten dazu Lithiummethylat und als Indikator Thymolblau.

Budde[12] verwertete die Eigenschaft der Barbitursäuren, in alkalischem Medium lösliches, nicht dissoziiertes Silberbarbiturat zu bilden. Ein Überschuß an Silber-Ionen verursacht eine Ausfällung von Silberoxid. Später ist Buddes Methode noch von etlichen Autoren modifiziert und ausgebaut worden.

Bekannt sind auch die in alkalischer Lösung entstehenden Kobalt- und Kupferkomplexe der Barbitursäuren, die *Parri*[13] und *Zwikker*[14,15] zum qualitativen Nach-

[1] *Palme H.*, Pharm. Ztg. *75*, 1347 (1930).
[2] *Jonsson B.*, Pharm. Ztg. *77*, 150 (1932).
[3] *Morin Ch.*, J. Pharm. Chim. *22*, 59 (1935).
[4] Ph. Helv. V.
[5] Ph. Sovjet. VIII.
[6] DAB 6.
[7] Codex Gall 7
[8] Brit. Ph. 1963.
[9] Ph. Dan. IX.
[10] Ph. Austr. 9
[11] *Ryan J. C.*, *Yanowsky L. K.* und *Pifer C. W.*, J. amer. pharm. Ass. (sci. Ed.) *43*, 656 (1954).
[12] *Budde H.*, Dtsch. Apoth. Ztg. *49*. 295 (1934).
[13] *Parri W.*, Boll. chim. pharm. *36*, 401 (1924).
[14] *Zwikker J. J. L.*, Pharm. Wbl. *68*, 975 (1931).
[15] *Zwikker J. J. L.*, Pharm. Wbl. *69*, 1178 (1932).

weis benützt haben. Verschiedene Autoren haben die Kobalt-Reaktion zur quantitativen kolorimetrischen Bestimmung verwendet, wobei in neuerer Zeit vorzugsweise spektrophotometrisch gearbeitet wurde.

Eine polarographische Titration von Barbitursäuren ist von *Kalvoda* und *Zyka*[16] beschrieben worden.

Für Barbitursäuren mit ungesättigter Seitenkette hat *Christensen*[17] eine bromometrische Methode entwickelt. Bei Barbitursäuren mit einem Halogen-Atom in einer Seitenkette kann nach Mineralisierung dieser Anteil erfaßt werden.

Einen Überblick über die Möglichkeiten zur Bestimmung von Barbitursäuren geben *Schulek* und *Rosza*[18], *Stainier*, *Lapière* und *de Tiège-Robinet*[19] sowie *Adel*[20]. Die neueren quantitativen Arbeiten folgen meistens dem von *Mangouri* und *Milad*[21] vorgeschlagenen Prinzip, das Barbitursäure-Derivat mit einem Überschuß von Metallsalz-Lösung zu fällen und im Filtrat das unverbrauchte Metall-Ion zurückzutitrieren. Die beiden Verfasser haben als Fällungsmittel 0,1M Silbernitrat verwendet. *Pedley*[22] fällt mit nach spezieller Vorschrift hergestelltem 0,1M Quecksilberperchlorat. Der Metall-Ionenüberschuß wird jeweilen nach Volhard bestimmt.

Mit der Einführung der komplexometrischen Titration sind nun in erster Linie mehrwertige Metalle einer einfachen Bestimmungsmethode zugänglich gemacht worden. Einige Autoren wie *Ciogolea* und Mitarbeiter[23], *Roushdi* und Mitarbeiter[24] *Sarsunova* und Mitarbeiter[25] sowie *Kurpiel* und Mitarbeiter[26] haben sich bereits dieser Methode zur Bestimmung von Barbitursäuren bedient.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, Vorschriften zur komplexometrischen Titration von Barbitursäuren auszuarbeiten.

Theoretischer Teil

Bei unserer Auswahl haben wir vor allem die in Arzneibücher aufgenommenen, außerdem aber auch nicht offizinelle Barbitursäuren berücksichtigt*. Benützt haben wir die im Literaturverzeichnis unter den Nummern [4–10, 27–37] angegebenen Arzneibücher.

* Folgende Firmen haben in zuvorkommender Weise Barbitursäuren zur Verfügung gestellt: BAYER-PHARMA, Zürich; CASELLA-RIEDEL, Frankfurt/Main; GEISTLICH SÖHNE, Wolhusen; PROMONTA, Hamburg; RIEDEL-DE-HAEN, Seelze; SIEGFRIED, Zofingen; UNION CHIMIQUE BELGE, Bruxelles. Es sei ihnen auch an dieser Stelle herzlich gedankt.

[16] *Kalvoda R.* und *Zyka J.*, Časopis českého Lékárnictva, vědecká Příloha *63*, 36 (1950).

[17] *Christensen E. V.*, Arch. Pharm. *267*, 589 (1929).

[18] *Schulek E.* und *Rosza P.*, Z. anal. Chem. *112*, 404 (1938).

[19] *Stainier C.*, *Lapière Ch.*, und *de Tiège-Robinet S.*, Ann. pharm. franç. *14*, 384, 476 (1956).

[20] *Adel M. S.*, The quantitative determination of the barbituric acid derivatives, Diss. ETH Zürich, 1959.

[21] *Mangouri H. A.* und *Milad L.*, Quart. J. Pharm. Pharmacol. *20*, 109 (1947).

[22] *Pedley E.*, J. Pharm. Pharmacol. *2*, 39 (1950).

[23] *Ciogolea Gh.*, *Creanga S.*, *Mihai T.*, und *Petroniu L.*, Ann. pharm. franç. *21*, 681 (1963).

[24] *Roushdi I. M.*, *Abdine H.*, und *Ayad A.*, J. Pharm. Pharmacol. *13*, 153T (1961).

[25] *Sarsunova M.* und *Lukacova D.*, Ceskoslov. Farm. *13*, 74 (1964).

[26] *Kurpiel I.*, *Mojejko J.*, und *Przyborowski L.*, Acta polon. pharm. *18*, 221 (1961).

[27] Ph. Brasil. 1929.

[28] Brit. Pharm. Codex 1959.

[29] Ph. Hung. V.

Wir haben folgende 23 Barbitursäuren in unsere Versuche einbezogen:

Allobarbitalum	5,5-Diallyl-barbitursäure
Amobarbitalum	5-Äthyl-5-isoamyl-barbitursäure (als Natriumsalz)
Aprobarbitalum	5-Allyl-5-isopropyl-barbitursäure
Barbitalum	5,5-Diäthyl-barbitursäure (als Säure und Natriumsalz)
Baytinal®	5-Allyl-5-methylpropyl-thiobarbitursäure
Brallobarbitalum	5-Allyl-5-bromallyl-barbitursäure
Butalbitalum	5-Allyl-5-isobutyl-barbitursäure
Butallylonalum	5-Bromallyl-5-isobutyl-barbitursäure
Butobarbitalum	5-Äthyl-5-*n*-butyl-barbitursäure
Cyclobarbitalum	5-Äthyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure (als Säure und Calciumsalz)
Cyclopentobarbitalum	5-Allyl-5-cyclopentenyl-barbitursäure
Heptobarbitalum	5-Methyl-5-phenyl-barbitursäure
Hexobarbitalum	N-Methyl-5-methyl-5-cyclohexenyl-barbitursäure (als Säure und Natriumsalz)
Inactin®	5-Äthyl-5-methylpropyl-thiobarbitursäure (als Natriumsalz)
Methylphenobarbitalum	N-Methyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure
Narcobarbitalum	N-Methyl-5-bromallyl-5-isopropyl-barbitursäure
Pentobarbitalum	5-Äthyl-5-methylbutyl-barbitursäure
Phenallymalum	5-Phenyl-5-allyl-barbitursäure
Phenobarbitalum	5-Äthyl-5-phenyl-barbitursäure (als Säure und Natriumsalz)
Propallylonalum	5-Isopropyl-5-bromallyl-barbitursäure
Secobarbitalum	5-Allyl-5-methylbutyl-barbitursäure (als Natriumsalz)
Thialbarbitalum	5-Allyl-5-cyclohexenyl-thiobarbitursäure (als Natriumsalz)
Thiopentalum	5-Äthyl-5-methylbutyl-thiobarbitursäure (als Natriumsalz)

Vorversuche

In Vorversuchen war abzuklären, welche Metall-Ionen überhaupt und unter was für Bedingungen mit Barbitursäuren Niederschläge ergeben. Wir achteten darauf, in diese Untersuchung als Repräsentanten Derivate mit Dialkyl-, Halogenalkyl-, aromatischen, alicyclischen und N-methylierten Substituenten sowie Thiobarbitursäuren einzubeziehen, nämlich Allobarbitalum, Amobarbitalum, Barbitalum, Butallylonalum, Cyclobarbitalum, Hexobarbitalum, Methylphenobarbitalum, Pentobarbitalum, Phenobarbitalum und Thiopentalum.

[30] Ph. Ind. I.
[31] Ph. Int. I, Dtsch. Übers.
[32] F. Ital. VI.
[33] Ph. Mex. 1930
[34] NF X.
[35] Nederl. Ph. V.
[36] F. Port. 1935.
[37] USP XVI.

Die Reaktionen haben wir unter Zusatz verschiedener Puffer-Lösungen von pH 4 bis 7 durchgeführt. In stärker saurem Medium sind die Metallbarbiturat-Niederschläge zumeist löslich oder die freien Barbitursäuren können ausfallen, während in alkalischem Milieu leicht Ausfällung von Metallhydroxiden auftritt. Je nach dem Löslichkeitsprodukt der entstehenden Verbindung geben fast alle Schwermetalle Niederschläge mit konzentrierten Barbiturat-Lösungen, jedoch nicht immer mit stark verdünnten.

Es ist bekannt, daß Kupfer[23,38] und Silber[25,39] gewisse Barbitursäuren unter Zusatz von Pyridin quantitativ zu fällen vermögen. Wir berücksichtigten deshalb auch die Niederschläge, die mit Metall-Ionen unter Zusatz von Pyridin erhalten werden. Weil aber dabei nur diejenigen Metall-Ionen in Frage kommen, die auf Zusatz von Pyridin allein kein Hydroxid ausscheiden, war zuerst das Verhalten der Metall-Ionen auf Pyridin-Zusatzgabe abzuklären.

Nach Abschluß der entsprechenden Reihenversuche beschränkten wir uns in den folgenden quantitativen Untersuchungen auf Pb^{+2}, Cu^{+2}, Ag^{+}, Zn^{+2}, Cd^{+2}, Hg^{+2}, Mn^{+2}, Fe^{+3}, Co^{+2}, Ni^{+2} und Ce^{+4}.

Quantitative Untersuchungen

Nach dem Versetzen mit einer Metallsalz-Lösung haben wir prinzipiell vier Möglichkeiten zum Prüfen, ob die Ausfällung des Barbitursäure-Derivates quantitativ erfolgt. Wir können

I. den Niederschlag selbst quantitativ erfassen und zwar entweder

a) den Gesamtniederschlag gravimetrisch oder auf andere Weise bestimmen oder
b) daraus entweder den Barbiturat-Anteil zur Bestimmung freimachen oder
c) den Metall-Anteil des Niederschlages erfassen

II. den Metall-Ionenüberschuß im Filtrat ermitteln.

Arbeiten, die nach Ia) oder Ib) vorgehen, sind uns keine bekannt. *Fürst*[38,39] und *Björling* und Mitarbeiter[40] haben die Metall-Menge im Niederschlag bestimmt, während *Pedley*[22], *Wojahn*[41], *Roushdi*[24] und *Ciogolea*[23] den Metall-Ionenüberschuß im Filtrat ermittelt haben. Auch wir wählten für unsere Versuche die Methode II. Dabei bestimmten wir den Metall-Ionenüberschuß komplexometrisch[42-44]. Zur Ermittlung der Brauchbarkeit der Methode führten wir jeweils Bestimmungen mit steigender Einwaage durch. Die Auswertung der Resultate sei am Beispiel der Bestimmung des Hexobarbitalum natricum mit Ni^{+2}-Maßlösung dargestellt (vgl. Tab. 1).

[38] *Fürst W.*, Pharm. Zhalle *101*, 189 (1962).
[39] *Fürst W.*, Pharmazie *16*, 24 (1961).
[40] *Björling C. O.*, *Berggren A.*, und *Nygard B.*, Acta chem. scand. *16*, 1481 (1962).
[41] *Wojahn H.*, Arch. Pharm. *288*, 1 (1955).
[42] *Schwarzenbach G.* und *Flaschka H.*, Die komplexometrische Titration, F. Enke, Stuttgart, 5. Aufl., 1965.
[43] Siegfried AG, Komplexon, Zofingen, 1961.
[44] Merck AG, Komplexometrische Bestimmungsmethoden mit Titriplex, Darmstadt, 3. Aufl., 1962.

Tabelle 1

Fehler und durchschnittliche Abweichung bei steigender Einwaage am Beispiel der Bestimmung des Hexobarbitalum natricum mit Ni^{+2}*-Maßlösung*[45]

Einwaage [g]	Gefunden [g]	Δa [%]	$(\Delta a)^2$	Resultat [%]
0,0982	0,0990	+1,41	1,99	100,8
0,2474	0,2425	—1,39	1,93	98,0
0,2986	0,2965	—0,09	0,01	99,3
0,3880	0,3890	+0,81	0,66	100,2
0,3914	0,3870	—0,49	0,24	98,9
0,3998	0,3970	—0,09	0,01	99,3
0,4002	0,3980	+0,11	0,01	99,5
0,4008	0,3961	—0,59	0,35	98,8
0,5004	0,4970	—0,09	0,01	99,3
0,5914	0,5920	+0,71	0,50	100,1
0,6997	0,6976	+0,31	0,10	99,7
0,7950	0,7850	—0,59	0,35	98,8
		S_1=0,02	S_2=6,16	S=1192,7

n = Anzahl der Bestimmungen = 12
a = Mittelwert
Δa = Abweichung vom Mittelwert in Prozent
S_1 = Summe von Δa = 0,02
S_2 = Summe von $(\Delta a)^2$ = 6,16
S = Summe der Prozentwerte = 1192,7
n^+ = Anzahl der Werte, die größer sind als der Mittelwert = 5
n^- = Anzahl der Werte, die kleiner sind als der Mittelwert = 7
S^+ = Summe von n^+ = 500,3
S^- = Summe von n^- = 692,4

Mittelwert

$$a = \frac{S}{n} = \frac{1192,7}{12} = 99,39\,\%$$

absoluter mittlerer Fehler des Mittelwertes (Varianz)

$$s^2 = \frac{1}{n-1}\left(S_2 - \frac{1}{n}S_1^2\right) = \frac{6,16}{11} = 0,56 \qquad s = 0,75\,\%$$

relativer mittlerer Fehler des Mittelwertes

$$\frac{s}{a} \quad \frac{0,75}{99,39} \quad 0,76\,\%$$

Resultat

$$a = 99,39 \pm 0,76\,\%$$

durchschnittlichle Abweichung

$$d = \frac{1}{n}\,[(S^+ - S^-) - (n^+ - n^-)\,a] \quad \frac{6,68}{12} = 0,56\,\%$$

[45] *Pfanzagl J.*, Allgemeine Methodenlehre der Statistik, Sammlung Göschen, Band 746, W. de Gruyter & Co., Berlin, 2. Aufl., 1964, S. 214.

Als Folge unserer quantitativen Untersuchungen schieden Pb^{+2}, Cd^{+2}, Mn^{+2}, Fe^{+3}, Co^{+2} und Ce^{+4} aus, so daß als brauchbar Cu^{+2}, Ag^{+}, Zn^{+2}, Hg^{+2} und Ni^{+2} verblieben.

Ergebnisse mit Cu^{+2}-Maßlösung

Bekannt ist das von *Zwikker*[14,15] entwickelte und nach ihm benannte Reagens, welches Kupfersulfat und Pyridin enthält und von ihm zum qualitativen Nachweis von Barbitursäuren vorgeschlagen wurde. *Fürst*[38] hat die dabei entstehenden Verbindungen untersucht und festgestellt, daß in neutraler bis schwach alkalischer Lösung Niederschläge vom Typ $(Barb)_2Cu(Py)_2$ und in alkalicarbonathaltiger Lösung vom Typ Barb · Cu $(Py)_2$ entstehen. N-methylierte Barbitursäuren bilden in neutraler wie in alkalischer Lösung Verbindungen vom Typ $(Barb.)_2Cu(Py)_2$. *Fürst*[38] führte die quantitativen Fällungen unter Zusatz von Natriumcarbonat-Lösung durch. *Ciogolea* und Mitarbeiter[23] haben eine Methode entwickelt, bei der Barbitursäuren mit 20–30 ml eines Reagens aus 20 g ammoniakalischem Kupfersulfat, 400 ml Ammoniak 0,5 % und 20 ml Pyridin gefällt werden. Beim Versetzen der noch ungelösten Substanz mit dem Fällungsreagens hat man allerdings keine Kontrolle, ob das Barbitursäure-Derivat auch wirklich in Lösung geht. Zudem ist die dabei verwendete Ammoniak-Konzentration so hoch, daß die Ausfällung gelegentlich nicht vollständig ist, offenbar weil dann Ammoniak Kupfer komplex bindet.

Wir gingen deshalb so vor, daß wir die Substanz zunächst in der Mischung von Ammoniak und Pyridin lösten und erst dann mit Cu^{+2}-Maßlösung fällten. In Reihenversuchen ermittelten wir die Konzentration an Ammoniak und Pyridin, bei der die Fällung quantitativ erfolgt. In anderen Reihenversuchen mit steigenden Einwaagen fanden wir, daß Abweichungen nach Zusatz von Soda-Lösung zur Alkalisierung größer sind als nach Zusatz von Ammoniak. Andere organische Basen statt Pyridin führten nicht zum Ziel, da sie wie Diäthylamin das Kupfer schon für sich ausfällen oder wie Äthylendiamin durch Komplexbildung mit Kupfer eine Ausfällung vollständig verhindern.

12 der 23 Barbitursäuren ließen sich nach unserer Methode mit Kupfer-Maßlösung bestimmen. Einen eindeutigen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Bestimmbarkeit konnten wir nicht finden.

Ergebnisse mit Ag^{+}-Maßlösung

Fürst[39,46,47] hat die unter Zusatz von Pyridin entstehenden Niederschläge untersucht und festgestellt, daß, ähnlich wie bei Kupfer, in schwach alkalischer pyridinhaltiger Lösung Verbindungen der Zusammensetzung Barb · Ag $(Py)_2$, in alkalicarbonathaltiger Lösung vom Typ Barb · Ag_2 $(Py)_2$ entstehen. *Fürst* hat quantitative Bestimmungen durchgeführt, in denen er Barbitursäuren unter Zusatz von Soda-Lösung und Pyridin fällte, um den Silber-Gehalt im Niederschlag nach Volhard zu bestimmen.

[46] *Fürst W.*, Pharm. Zhalle *98*, 674 (1959).
[47] *Fürst W.*, Dtsch. Apoth. Ztg. *99*, 995 (1959).

Wir untersuchten zunächst, ob sich die für Kupfer angegebene Vorschrift auch auf die Bestimmung mit Silber-Maßlösung anwenden läßt. Wir erhielten aber nur mit den Thiobarbitursäuren quantitative Niederschläge, während die andern untersuchten Barbitursäuren außer Phenobarbital überhaupt keinen Niederschlag gaben. Bei Verwendung von Soda-Lösung statt Ammoniak zur Alkalisierung gelangten wir hingegen zum Ziel. Wir ermittelten die Konzentration an Soda-Lösung und Pyridin, bei der die Fällung quantitativ erfolgt.

Auch hier konnten keine andern geeigneten organischen Basen statt Pyridin gefunden werden, da z.B. Diäthylamin Silber-Ionen reduziert, Äthylendiamin aber durch Komplexbildung mit Silber eine Ausfällung vollständig verhindert. Bei den Thiobarbitursäuren muß sofort nach der Fällung filtriert werden. Sonst findet eine Reduktion von Silber-Ionen statt.

Es ließen sich 15 der 23 Barbitursäuren mit Silber-Maßlösung bestimmen, darunter alle Thiobarbitursäuren, aber keine der am Stickstoff substituierten Barbitursäuren.

Ergebnisse mit Zn^{+2}-Maßlösung

Roushdi und Mitarbeiter[24] haben eine Arbeit veröffentlicht, worin sie Zink zur quantitativen Fällung von Barbitursäuren vorschlagen. Zur Pufferung der Barbiturat-Lösung verwenden sie einen Borsäure-Puffer pH=6. Nach der Fällung muß das Ganze eine Viertelstunde im Sieden gehalten werden. Dieser Borsäure-Puffer besitzt leider keine große Kapazität. Eigene Versuche mit andern Puffern blieben ohne Erfolg. Wir versuchten, dem Borsäure-Puffer Substanzen zuzusetzen, die seine neutralisierende Wirkung gegenüber alkalischen Agenzien verbessern, ohne den Zinkbarbiturat-Niederschlag aufzulösen. Dies ist von Bedeutung für die Bestimmung von freien Barbitursäuren, da sie in einer äquivalenten Menge Natronlauge gelöst werden müssen. Bei einem zu niedrigen Gehalt der Probe würde ein Überschuß an Natronlauge auftreten. Unsere Resultate fielen negativ aus. Auch der Versuch, das Barbitursäure-Derivat durch tropfenweisen Zusatz von Natronlauge bis zur bleibenden Rotfärbung von Phenolphthalein zu lösen und nachher die Fällung duchzuführen, gab kein besseres Ergebnis. Ohne Natronlauge gibt es wegen des zu tiefen pH überhaupt keine Fällung.

Wir prüften den Einfluß verschiedener Faktoren wie Puffer-Menge, Kochdauer u.a. Im wesentlichen können wir dabei die von *Roushdi* und Mitarbeitern[24] gemachten Angaben bestätigen. Von den untersuchten 23 Barbitursäuren ließen sich nur 3 quantitativ erfassen, nämlich Amobarbitalum natricum, Cyclopentobarbitalum und Pentobarbitalum natricum. Die von *Roushdi* angegebenen quantitativen Resultate für Barbitalum natricum und Phenobarbitalum natricum konnten wir nicht erhalten.

Ergebnisse mit Hg^{+2}-Maßlösung

Pedley[22] benützte als Fällungsmittel 0,1 M Quecksilberperchlorat, das er durch Auflösen von HgO in verdünnter Perchlorsäure erhalten hatte. *Björling* und Mitarbeiter[40] haben die Quecksilberbarbiturat-Verbindungen untersucht. Sie haben festgestellt, daß sich 1 Atom Quecksilber mit 1 Molekül Barbitursäure-Derivat, welches 2 freie -NH-

Gruppen hat, verbindet. 1 Atom Quecksilber verbindet sich aber mit 2 Molekülen Barbitursäure-Derivat, welches über nur 1 freie -NH-Gruppe verfügt. Unsere eigenen Versuche mit Quecksilberperchlorat als Maßlösung zeigten, daß zur quantitativen Fällung von freien Barbitursäuren kein Zusatz von Puffer oder von Natronlauge notwendig ist. Freie Barbitursäuren sind jedoch in Wasser im allgemeinen nur sehr schwer löslich. Deshalb mußte nach einem Lösungsmittel gesucht werden, welches aber das entstehende Quecksilberbarbiturat nicht löst. Es besteht auch hier die Möglichkeit, mit einer äquivalenten Menge Natronlauge zu lösen. Wir stellten fest, daß ein Überschuß bis zu 40 % über die äquivalente Menge keinen Einfluß auf das Resultat ausübt. Um auch Proben mit völlig unbekanntem Gehalt bestimmen zu können, versuchten wir, das Barbitursäure-Derivat in einer kleinen Menge organischem Lösungsmittel zu lösen. Die erhaltenen Resultate befriedigten jedoch nicht. Den Einfluß von wechselnden Mengen Methanol auf die Fällung haben *Bräuniger* und *Borgwardt*[48] untersucht.

Die Überführung ins Natriumsalz durch tropfenweisen Zusatz von 1M Natronlauge bis zur bleibenden Rotfärbung von Phenolphthalein führt hingegen glatt zum Ziel. Auf diese Weise erhielten wir mit Barbitalum, Cyclobarbitalum, Heptobarbitalum und Phenobarbitalum brauchbare Resultate. Das N-methylierte Methylphenobarbitalum wird mit einer äquivalenten Menge Natronlauge nicht völlig gelöst. Deshalb wird die Substanz mit einem Überschuß an Natronlauge bis zur Lösung erhitzt, Essigsäure und anschließend Quecksilber-Maßlösung zugesetzt.

Ergebnisse mit Ni^{+2}-Maßlösung

Wir führten Fällungen ohne und unter Zusatz verschiedener Puffer vom pH = 6 aus. Dabei zeigte sich, daß einige Barbitursäuren wie bei Zink mit Nickel-Maßlösung + Borsäure-Puffer quantitativ gefällt werden können. Ohne Puffer-Zusatz fallen die Werte um einige Prozente zu hoch aus, während Acetat- und Citrat-Puffer die Fällung offenbar durch Komplexbildung teilweise bis völlig verhindern. Phosphat-Puffer gibt schon an und für sich einen Niederschlag mit der Nickel-Maßlösung.

Durch Zusatz von Glycerin zum Borsäure-Puffer, d.h. durch die Herstellung eines Glyceroborsäure-Puffers pH = 3,7, wird die neutralisierende Wirkung gegenüber einem Überschuß an Natronlauge, die zum Lösen der freien Barbitursäuren nötig ist, verbessert, ohne daß das entstehende Nickelbarbiturat gelöst wird. Auch bei einem Überschuß von 30 % Natronlauge werden noch brauchbare Resultate erhalten.

Zur völligen Auflösung von Methylphenobarbitalum sind etwa 25 % mehr als die äquivalente Menge Natronlauge notwendig. Da bei mehr als 30 % Überschuß eine Nickelhydroxid-Ausfällung möglich ist, bestimmt man Methylphenobarbitalum besser mit Kupfer und Pyridin.

Die Nickel-Narcobarbital-Verbindung wird bei Verwendung des Glyceroborsäure-Puffers nur zu etwa 80 % ausgefällt. Man darf nur mit Borsäure-Puffer pH = 6 puffern. Die Bestimmung ist nur brauchbar, wenn der ungefähre Gehalt der Probe bekannt ist. Mit Nickel-Maßlösung lassen sich nur die drei am Stickstoff substituierten

[48] *Bräuniger H.* und *Borgwardt G.*, Pharm. Zhalle *93*, 266, 299 (1954).

Barbitursäuren Hexobarbitalum, Methylphenobarbitalum und Narcobarbitalum quantitativ erfassen.

Bestimmung von Tabletten

Tabletten können mit allen im Folgenden angegebenen Vorschriften ohne vorheriges Ausziehen mit einem organischen Lösungsmittel und ohne Abfiltrieren der Hilfsstoffe direkt bestimmt werden. Da unter diesen Umständen das Auflösen der Substanz nicht kontrollierbar ist, wird eine entsprechende Menge Tablettenpulver sicherheitshalber während einer bestimmten Zeitdauer mit der zum Auflösen des Barbitursäure-Derivates notwendigen Menge Lösungsmittel eventuell unter Erwärmen geschüttelt.

Um allenfalls störende Tablettenhilfsstoffe festzustellen, führten wir eine Reihe von Versuchen durch, bei denen wir der Analyse je 0,1 g von 13 häufig verwendeten Tablettenhilfsstoffen beifügten. Dabei kamen Abweichungen nach unten wie nach oben vor. Bei der quantitativen Bestimmung verschiedener im Handel erhältlicher Tabletten nach den im Folgenden angegebenen Vorschriften haben wir keine nennenswerten Abweichungen erhalten. Die Tablettenhilfsstoffe werden ja zumeist in kleineren Prozentsätzen zugesetzt außer vielleicht Stärke und Milchzucker, die aber in unseren Versuchen das Resultat nie beeinflußten.

Arbeitsvorschriften

Titration mit 0,1M Cu^{+2}-Maßlösung

Möglich für: Allobarbitalum, Amobarbitalum, Aprobarbitalum, Barbitalum, Brallobarbitalum, Butalbitalum, Butobarbitalum, Methylphenobarbitalum, Pentobarbitalum, Phenallymalum, Propallylonalum, Thialbarbitalum.

0,2 g Barbitursäure-Derivat bzw. 0,4 g bei N-methylierten Derivaten (genau gewogen) werden in einem 100-ml-Meßkolben in 2 ml 10-proz. Ammoniak und 4 ml Pyridin gelöst und 25 ml 0,1M Cu^{+2}-Maßlösung zulaufen gelassen. Man füllt mit destilliertem Wasser zur Marke auf, schüttelt gut um und läßt 10 min stehen. Dann wird durch ein doppeltes Filter filtriert. 5 ml Filtrat werden in einem Becherglas von 100 ml Inhalt mit 70 ml Wasser verdünnt, 0,1 g Murexid-Verreibung und 3 Tropfen 20-proz. Ammoniak zugesetzt und mit 0,01M Komplexon®III bis zum Farbumschlag von Gelb nach Blauviolett titriert, und zwar bis die Farbe ½ Minute bestehen bleibt.

$$\text{Gehalt an Barbitursäure-Derivat} = \frac{a \cdot \text{Mol.-Gew.}}{10} \text{ mg}$$

$$\text{Gehalt an N-methyliertem Barbiturat} = 2\,\frac{a \cdot \text{Mol.-Gew.}}{10} \text{ mg}$$

a = für die Fällung verbrauchte Anzahl ml 0,1M Cu^{+2}-Maßlösung

Bestimmung von Tabletten

Die 0,2 bzw. 0,4 g Wirkstoff entsprechende Menge Tablettenpulver wird 10 min mit 2 ml 10-proz. Ammoniak und 4 ml Pyridin geschüttelt. Dann wird in gleicher Weise wie oben verfahren.

Titration mit 0,1M Ag^{+}-Maßlösung

Möglich für: Allobarbitalum, Baytinal®, Brallobarbitalum, Butalbitalum, Butallylonalum, Butobarbitalum, Cyclobarbitalum, Cyclopentobarbitalum, Inactin®, Phenallymalum, Phenobarbitalum, Propallylonalum, Secobarbitalum, Thialbarbitalum Thiopentalum.

0,1 g Barbitursäure-Derivat (genau gewogen) wird in einem 100-ml-Meßkolben in 10 ml 2M Soda-Lösung und 4 ml Pyridin gelöst und 25 ml 0,1M Ag^{+}-Maßlösung zulaufen gelassen. Man füllt

mit destilliertem Wasser zur Marke auf und läßt unter häufigem Schütteln 10 min stehen. Dann wird durch ein doppeltes Filter filtriert. Bei Thiobarbitursäuren wird ohne Stehenlassen sofort filtriert.

5 ml Filtrat werden in einem Becherglas von 100 ml Inhalt mit 70 ml Wasser verdünnt, 0,2 g Kalium-cyanonickelat zugegeben und auf etwa 50° erwärmt. Nun wird eine Spatelspitze Ammoniumchlorid, 0,1 g Murexid-Verreibung und 2 Tropfen 20-proz. Ammoniak zugefügt und mit 0,01M Komplexon®III bis zur Nähe des Endpunktes titriert. Nach Zufügen von weiteren 10 ml 20-proz. Ammoniak wird bis zum Umschlag von Gelb nach Blauviolett titriert und zwar bis die Farbe ¼ Minute bestehen bleibt.

$$\text{Gehalt an Barbitursäure-Derivat} = \frac{a \cdot \text{Mol.-Gew.}}{20} \text{ mg}$$

a = für die Fällung verbrauchte Anzahl ml 0,1M Ag^{+}-Maßlösung

Bestimmung von Tabletten

Die 0,1 g Wirkstoff entsprechende Menge Tablettenpulver wird 10 min mit 10 ml 2M Soda-Lösung und 4 ml Pyridin geschüttelt. Dann wird in gleicher Weise wie oben verfahren.

Titration mit 0,1M Zn^{+2}-Maßlösung

Möglich für: Amobarbitalum, Cyclopentobarbitalum, Pentobarbitalum.

0,4 g Barbitursäure-Derivat (genau gewogen) werden in einem 200-ml-Becherglas in einer äquivalenten Menge 0,1M Natronlauge gelöst (Barbitursäure-Salze werden ohne Zufügen von Natronlauge direkt in Wasser gelöst), 80 ml Wasser und 10 ml Borsäure-Puffer pH = 6 hinzugefügt und zum Sieden erhitzt. Unter Rühren der Lösung läßt man 25 ml 0,1M Zn^{+2}-Maßlösung zulaufen und hält das Ganze 15 min im Sieden. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch quantitativ in einen 200-ml-Meßkolben gebracht und mit Wasser zur Marke aufgefüllt. Man filtriert durch ein doppeltes Filter. 10 ml Filtrat werden in einem Becherglas von 100 ml Inhalt mit 70 ml Wasser verdünnt, 3 ml Ammoniumchlorid-Puffer pH = 10 und eine Spatelspitze Erio T-Verreibung zugegeben und mit 0,01M Komplexon®III bis zum Umschlag von Weinrot nach Blau titriert.

$$\text{Gehalt an Barbitursäure-Derivat} = 2\,\frac{a \cdot \text{Mol.-Gew.}}{10} \text{ mg}$$

a = für die Fällung verbrauchte Anzahl ml 0,1M Zn^{+2}-Maßlösung

Bestimmung von Tabletten

Die 0,4 g Wirkstoff entsprechende Menge Tablettenpulver wird 10 min mit der äquivalenten Menge 0,1M Natronlauge erhitzt. Bei Tabletten mit Barbitursäure-Salzen wird 10 min mit 80 ml Wasser geschüttelt. Dann wird in gleicher Weise wie oben verfahren.

Titration mit 0,1M Hg^{+2}-Maßlösung

Möglich für: Barbitalum, Cyclobarbitalum, Heptobarbitalum, Methylphenobarbitalum, Phenobarbitalum.

Nicht-N-substituierte Barbitursäuren. 0,2 g Barbitursäure-Derivat (genau gewogen) werden in einem 200-ml-Meßkolben mit 5 Tropfen Phenolphthalein-Lösung, dann tropfenweise mit 1M Natronlauge bis zur bleibenden Rotfärbung nach dem Auflösen der Substanz versetzt und mit etwa 150 ml Wasser verdünnt (Barbitursäure-Salze werden ohne Zugabe von Indikator und Natronlauge direkt in etwa 150 ml Wasser gelöst). Man läßt 25 ml 0,1M Hg^{+2}-Maßlösung zulaufen und füllt mit destilliertem Wasser zur Marke auf. Nach 10minütigem Stehenlassen wird durch ein doppeltes Filter filtriert. Die ersten 25 ml werden verworfen.

N-substituierte Barbitursäuren. 0,4 g Barbitursäure-Derivat (genau gewogen) werden in einem 200-ml-Becherglas mit 20 ml 0,1M Natronlauge bis zur Lösung erhitzt. Man verdünnt mit etwa 100 ml Wasser und bringt die Temperatur auf etwa 60°. Man fügt 10 ml 10-proz. Essigsäure und sofort anschließend 25 ml 0,1M Hg^{+2}-Maßlösung hinzu. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur überträgt man quantitativ in einen 200-ml-Meßkolben, füllt mit destilliertem Wasser zur Marke auf und läßt 10 min stehen. Dann filtriert man durch ein doppeltes Filter. Die ersten 25 ml werden verworfen.

10 ml Filtrat werden in einem Becherglas von 100 ml Inhalt mit 70 ml Wasser verdünnt, 15 ml 0,01M Komplexon®III, 3ml Ammoniumchlorid-Puffer pH = 10 und eine Spatelspitze Erio T-Verreibung zugegeben und mit 0,01M Zinksulfat bis zum Umschlag von Blau nach Weinrot zurücktitriert.

$$\text{Gehalt an Barbitursäure-Derivat} = \frac{a \cdot \text{Mol.-Gew.}}{10} \text{ mg}$$

$$\text{Gehalt an N-methyliertem Barb.} = 2\,\frac{a \cdot \text{Mol.-Gew.}}{10} \text{ mg}$$

a = für die Fällung verbrauchte Anzahl ml 0,1M Hg^{+2}-Maßlösung

Bestimmung von Tabletten

Nicht-N-substituierte Barbitursäuren. Die 0,2 g Wirkstoff entsprechende Menge Tablettenpulver wird mit 5 Tropfen Phenolphthalein-Lösung und tropfenweise mit 1M Natronlauge bis zur bestehenbleibenden Rotfärbung versetzt, wobei leicht erwärmt werden kann. Bei Tabletten mit Barbitursäure-Salzen wird 10 min mit 100 ml Wasser geschüttelt. Dann wird in gleicher Weise wie oben verfahren.

N-substituierte Barbitursäuren. Die 0,4 g Wirkstoff entsprechende Menge Tablettenpulver wird etwa 20 min mit 20 ml 0,1M Natronlauge erhitzt.

Titration mit 0,1M Ni^{+2}-Maßlösung

Möglich für: Hexobarbitalum, Methylphenobarbitalum, Narcobarbitalum.

0,4 g Barbitursäure-Derivat (genau gewogen) werden in einem 200-ml-Becherglas in einer äquivalenten Menge 0,1M Natronlauge gelöst (Barbitursäure-Salze werden ohne Zufügen von Natronlauge direkt in Wasser gelöst), 80 ml Wasser und 20 ml Glyceroborsäure-Puffer pH = 3,7 hinzugefügt und 25 ml 0,1M Ni^{+2}-Maßlösung zulaufen gelassen. Man erhitzt zum Sieden, hält 15 min bei dieser Temperatur und läßt auf Zimmertemperatur abkühlen. Das Ganze bringt man quantitativ in einen 200-ml-Meßkolben, füllt mit destilliertem Wasser zur Marke auf und filtriert durch ein doppeltes Filter.

10 ml Filtrat werden in einem Becherglas von 100 ml Inhalt mit 70 ml Wasser verdünnt, 3 ml Ammoniumchlorid-Puffer pH = 9,6 und 6 Tropfen Brenzkatechinviolett-Lösung zugefügt und mit 0,01M Komplexon®III bis zum Umschlag von Grünblau nach Violett titriert.

$$\text{Gehalt an Barbitursäure-Derivat} = 2\,\frac{a \cdot \text{Mol.-Gew.}}{10} \text{ mg}$$

a = für die Fällung verbrauchte Anzahl ml 0,1M Ni^{+2}-Maßlösung

Bestimmung von Tabletten

Die 0,4 g Wirkstoff entsprechende Menge Tablettenpulver wird 10 min mit der äquivalenten Menge 0,1M Natronlauge erhitzt. Bei Tabletten mit Barbitursäure-Salzen wird 10 min mit 80 ml Wasser geschüttelt. Dann wird in gleicher Weise wie oben verfahren.

Zusammenfassung

Von 18 untersuchten Metall-Ionen erwiesen sich Kupfer, Silber, Zink, Quecksilber und Nickel, z.T. mit geeigneten Zusätzen, zur quantitativen Fällung von Barbitursäuren tauglich. Zur Bestimmung des Metall-Ionenüberschusses bedienten wir uns der komplexometrischen Titration.

Wir prüften bei 23 Barbitursäuren, ob sie sich mit einem dieser 5 Metall-Ionen quantitativ erfassen lassen.

Der Einfluß verschiedener Tablettenhilfsstoffe auf die Metall-Fällung wurde abgeklärt.

Es wurden detaillierte Prüfungsvorschriften ausgearbeitet für die unten aufgeführten Verbindungen.

Résumé

Parmi les 18 cations de métal examinés le cuivre, l'argent, le zinc, le mercure et le nickel précipitent quantitativement les dérivés de l'acide barbiturique. Pour le dosage de l'excès de métal nous nous sommes servis de la titration complexométrique.

Nous avons examiné 23 acides barbituriques par cette méthode.

L'influence de différentes substances auxiliaires de comprimés sur les précipitations a été étudiée.

Nous avons élaboré des prescriptions détaillées pour les substances indiquées ci-dessous.

Summary

Among 18 investigated metallic ions we found copper, silver, zinc, mercury and nickel suitable for the quantitative precipitation of barbituric acid derivatives. In order to determine the excess of metallic ions we used complexometric titration.

We investigated 23 barbituric acid derivatives by this method.

The influence of different auxiliary substances for tablets on the precipitation has been investigated.

We have elaborated assays for the substances indicated below.

Cu^{+2}: Allobarbitalum, Amobarbitalum, Aprobarbitalum, Barbitalum, Brallobarbitalum, Butalbitalum, Butobarbitalum, Methylphenobarbitalum, Pentobarbitalum, Phenallymalum, Propallylonalum, Thialbarbitalum.

Ag^{+}: Allobarbitalum, Baytinal®, Brallobarbitalum, Butalbitalum, Butallylonalum, Butobarbitalum, Cyclobarbitalum, Cyclopentobarbitalum, Inactin®, Phenallymalum, Phenobarbitalum, Propallylonalum, Secobarbitalum, Thialbarbitalum, Thiopentalum.

Zn^{+2}: Amobarbitalum, Cyclopentobarbitalum, Pentobarbitalum.

Hg^{+2}: Barbitalum, Cyclobarbitalum, Heptobarbitalum, Methylphenobarbitalum, Phenobarbitalum.

Ni^{+2}: Hexobarbitalum, Methylphenobarbitalum, Narcobarbitalum.

Curriculum vitae

Als Sohn des Johann F. Tschan, Fabrikant in Sissach (BL), und der Clara, geb. Breunlin, wurde ich, Dietrich Martin Tschan, Bürger von Känerkinden (BL), am 22. Oktober 1938 in Sissach geboren.

Nach einer vierjährigen Primarschulzeit am Wohnort meiner Eltern besuchte ich während acht Jahren das Basler Humanistische Gymnasium. Im Frühjahr 1957 bestand ich das Maturitätsexamen Typus A.

Im gleichen Jahre immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann das Studium der Pharmazie. Nach bestandener pharmazeutisch-naturwissenschaftlicher Prüfung trat ich im April 1959 meine Praktikantenstelle in der Hammer-Apotheke in Basel an. Anderthalb Jahre später legte ich die pharmazeutische Assistentenprüfung ab. Das vorgeschriebene Assistentenjahr absolvierte ich in Genf in der Pharmacie de Châtelaine.

Im Herbst 1963 bestand ich das eidgenössische Staatsexamen an der Universität Basel.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten:

Baur, Bucher, Dahn, Erlenmeyer, Fallab, Flückiger, Geiger-Huber, Haas, Huber, Lehmann, Leupin, Meyer, Müller, Miescher, Reichstein, Stähelin, Tschudi-Steiner, Tomcsik, Vischer.

Diese Dissertation entstand unter der Leitung von Herrn Professor Dr. K. Leupin.